

**De l'effet de la Dibénamine
sur
le système nerveux central
(Etude expérimentale)**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paolo PRIMAVESI

de Lugano

Thèse N° 2359

**De l'effet de la Dibénamine
sur
le système nerveux central
(Etude expérimentale)**

THÈSE

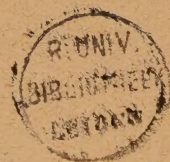
PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paolo PRIMAVESI

de Lugano

Thèse N° 2359



*La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur
le professeur Ed. Frommel, autorise l'impression de la
présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 31 janvier 1956.

*Le Doyen :
Fernand CHATILLON.*

Thèse No 2359

Nous remercions Monsieur le Professeur Edouard Frommel de nous avoir permis d'utiliser sa documentation et de nous avoir dirigé dans l'élaboration de cette thèse.

Notre gratitude va également aux collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique et tout spécialement au docteur C. Radouco-Thomas, chef des travaux, qui nous a initié à la technique expérimentale.

Dans notre texte le terme Dibénamine sera représenté par le symbole D.

Introduction

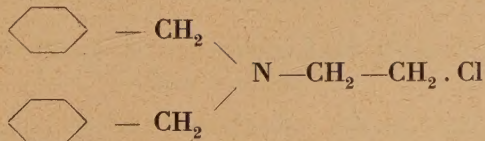
La D. est un puissant adrénolytique. Cette synthèse a suscité bien des espoirs tant au point de vue diagnostique (phéochromocytome ; 5, 33) qu'au point de vue de la thérapeutique de l'hypertension (5, 19, 24, 33), de certains troubles vasculaires (Raynaud, Bürger, états spasmodiques après embolie ; bourdonnements d'oreille : 11, 21, 32) et même de certains syndromes psychiatriques (28), car il est évident qu'un adrénolytique l'emporte en intérêt sur un sympathicolytique.

L'usage clinique cependant a quelque peu refroidi le premier enthousiasme car l'administration de D. peut s'accompagner de nausées, de vomissements (17, 21, 32), d'une hyperventilation pulmonaire (17) et surtout d'une excitation nerveuse pouvant aller jusqu'aux convulsions (13, 16, 17, 18, 19, 35). On a remarqué aussi fréquemment de la tachycardie (17, 24), des changements de l'électrocardiogramme (6). De plus, il ne faut surtout pas oublier l'effet toxique local, qui produit des nécroses et des thromboses (17, 21, 24, 32, 35).

L'intérêt de cette médication dans le domaine thérapeutique soulève, en physiologie, la question de savoir si un blocage sympathique est lié à une excitation nerveuse que calme le phénobarbital, comme l'ont montré les cliniciens (5, 7, 24, 32).

Rappel de la constitution chimique et des propriétés pharmacodynamiques de la Dibénamine

La D. est une N.N.Dibenzyl- β -Chloroéthylamine, qui se présente sous la forme d'une poudre blanche peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'éthylèneglycol (17, 20, 24, 32).



La D. contrecarre l'effet hypertensif d'une injection d'adrénaline i. v. et ne touche pas la sensibilité cholinergique ni l'effet sympathicolytique des dérivés de l'ergot de seigle. Son mécanisme serait celui d'une compétition au niveau même de l'organe récepteur, soit musculaire, soit glandulaire (17, 23, 24). Mais ce mécanisme ne serait pas

absolument électif puisque cette amine est également antihistaminique (2, 17). Injectée à dose faible la D. ne touche pas la pression (5, 6, 17, 21), ni le débit cardiaque, ni la filtration rénale (8, 17). A dose toxique elle entraîne une hypotension du type orthostatique (24, 32) qui l'apparente aux ganglioplégiques. Par contre la D. rend le cœur insensible aux troubles rythmiques dus à l'injection d'adrénaline, surtout pendant la narcose au chloroforme et au cyclopropane (1, 13, 17, 25, 32, 35). Elle protège cependant l'animal contre l'effet toxique de l'hormone médullo-surrénalienne, tout comme les antihistaminiques le font envers l'histamine (2, 12, 17, 24, 32, 36).

Certains auteurs lui reconnaissent même des qualités amphotropes (7). La formule sanguine a été étudiée chez l'homme et chez l'animal : chez l'un, on n'a remarqué aucun changement ; chez l'autre, seulement dans des conditions spéciales (22, 37).

Le métabolisme de la D. serait de longue durée (3), même de plusieurs jours selon certains auteurs ; son élimination urinaire cependant atteindrait 50 % dans les premières 12 heures et 80 % dans les 24 heures (17, 32).

Notons, en outre, que la D. inverse l'effet nicotinique de l'acétylcholine chez l'animal atropinisé, qu'elle s'oppose à l'hypertension due à l'occlusion temporaire de la carotide primitive, qu'elle annule la mydriase due à l'excitation du ganglion cervical et qu'elle assèche la paume des mains et la plante des pieds (17, 23, 24). Elle inhibe aussi les tissus de granulation (34).

Ce bilan sympathique se double de phénomènes vagues, nausées, vomissements et d'une excitation nerveuse pouvant aller de l'angoisse anxieuse aux crises épileptiques (17, 24, 32). N'oublions pas son intérêt au point de vue scientifique dû à ses qualités de puissant adrénolytique (8, 14, 15, 23). La posologie chez l'homme est très variable, elle va de 100 à 200 mgr. par jour per os. La dose thérapeutique est proche de la dose toxique.

De l'effet de la Dibénamine sur le système nerveux

MÉTHODOLOGIE EXPÉRIMENTALE

1) *Influence de la D. sur l'excitation motrice déclanchée chez le cobaye par une injection de 150 mgr./kg. de Coramine*

Cette méthode, qui est décrite ailleurs (14, 18) consiste à inscrire sur un tambour enregistreur les mouvements de quatre lots de quatre cobayes injectés d'une dose subconvulsivante de Coramine et de tester sur cet effet d'excitation l'influence de la D. administrée per os quatre heures auparavant.

2) *Influence de la D. sur le choc cardiazolique chez le lapin*

La technique est longuement décrite dans d'autres ouvrages (26, 27). Elle consiste à injecter dans la veine marginale du lapin 25 mgr./kg. de Cardiazol et de noter la durée et l'intensité des phases toniques, clonico-natatoires et comateuses chez l'animal-témoin et chez celui qui a reçu per os, quatre heures avant l'injection de Cardiazol, la D. per os.

Les moyennes s'inscrivent sur cinq expériences.

3) *Influence de la D. sur l'électrochoc chez le cobaye*

La technique a été décrite ailleurs (27). Elle consiste à lancer un courant biphasé de 12 à 15 V., de 46 à 68 mA., de 50 périodes, issus de l'appareil de Cerletti-Bini, modifié pour l'expérience animale, durant 0,4 seconde. Les électrodes sont du type bucco-occipital. Les moyennes sont inscrites pour chaque série de cinq expériences.

4) *Influence de la D. sur le test standard du sommeil pentothalique chez le lapin*

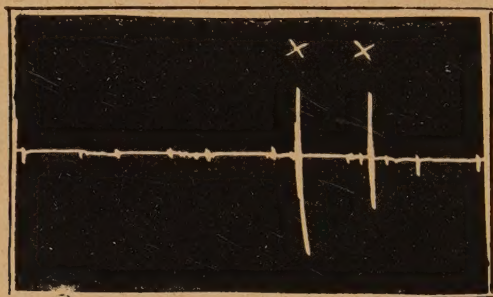
Cette technique, qui a été décrite ailleurs (15), consiste à injecter dans la veine marginale du lapin 10 mgr./kg. de Pentothal sodique en 15 secondes et de noter la durée du sommeil anesthésique. Cette technique est d'une extrême sensibilité pour mettre en évidence, soit un effet somnifère, soit une action d'excitation par une augmentation de la durée ou un raccourcissement du sommeil thiobarbiturique.

Résultats des expériences

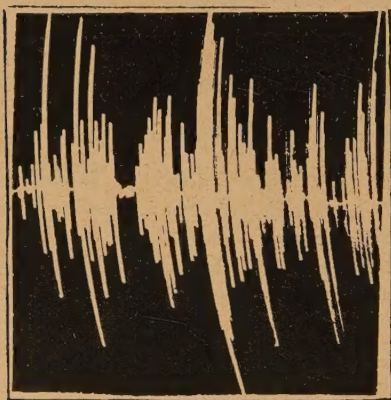
1) Influence de la D. sur l'excitation motrice de la Coramine chez le cobaye

L'administration de 25 mgr./kg. per os de D. ne provoque aucune excitation autonome ; le cobaye est cependant plus nerveux et réagit au moindre bruit comme en témoigne la figure 1. Si nous administrons 8 mgr./kg. per os et que 4 heures après nous injectons une dose non convulsivante de 100 mgr./kg. de Coramine s. c., l'animal présente la

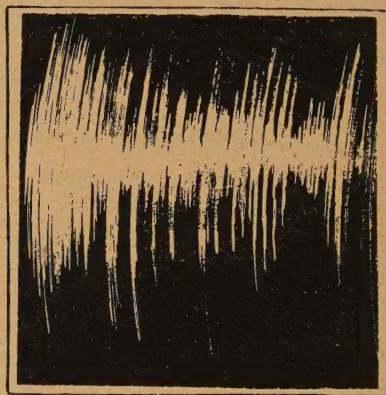
Fig. 1



Dibénamine 25 mgr./kg. per os. En X et X on claque avec les mains.



Dibénamine 8 mgr./kg. per os.
4 heures après injection s. c.
100 mgr./kg. de Coramine.



Injection s. c. 150 mgr./kg.
de Coramine.

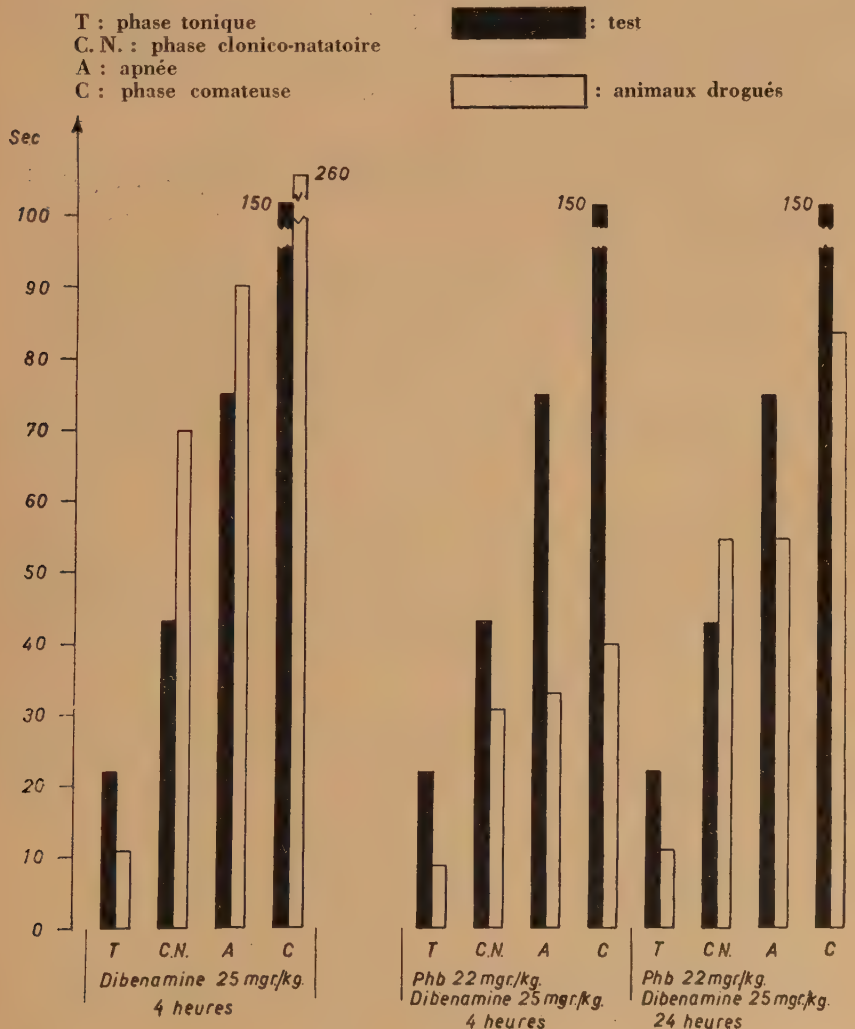
même excitation motrice que s'il était injecté de 150 mgr./kg. s. c. de Coramine. Il y a donc potentialisation de l'effet de l'excitation nerveuse (voir fig. 2 et 3). Si nous administrons la même dose de D. et 5 mgr./kg. s. c. de phénobarbital et que 4 heures après nous injectons

tons 150 mgr./kg. de Coramine s. c. l'animal reste indifférent. Nous pouvons donc conclure de ces expériences que la D. manifeste son effet par une excitation nerveuse et que le phénobarbital en est l'antidote.

2) Influence de la D. sur le choc cardiazolique chez le lapin

Nous transcrivons nos expériences sous forme de diagrammes où chaque trait est une moyenne de cinq expériences.

Fig. 2



La lecture de ce diagramme nous dit :

I. Phase tonique.

La durée de la phase tonique diminue sous l'influence de la D. alors que son intensité croît. Le phénobarbital raccourcit légèrement cette phase lorsqu'il est administré per os avec la D. 4 heures avant l'injection du cardiazol ; la crise tonique perd également de sa violence.

II. Phase clonico-natatoire.

La phase clonico-natatoire croît en durée et en intensité après l'administration de D. et le phénobarbital en est l'antidote.

III. Apnée.

L'apnée cardiazolique est potentialisée par l'administration de D. Le phénobarbital diminue l'apnée due à la D. et au Cardiazol.

IV. Phase comateuse.

La D. prolonge considérablement la phase comateuse de la crise cardiazolique. Ici encore le phénobarbital en constitue l'antidote.

3) Influence de la D. sur l'électrochoc chez le cobaye

Nos expériences se trouvent condensées sous forme de diagrammes où chaque trait représente le résultat d'une moyenne de cinq animaux traités.

I. Phase tonique.

La durée de la phase tonique est diminuée par l'administration, 4 heures avant l'électrochoc, de D. per os. Son intensité est plus grande. Le phénobarbital à dose effective supprime cet effet.

II. Phase clonico-natatoire.

La prolongation de la phase clonico-natatoire est spectaculaire sous l'influence de la D. ; le phénobarbital raccourcit cette phase et en diminue l'intensité.

III. Apnée.

Mêmes constatations que pour le choc cardiazolique.

IV. Phase comateuse.

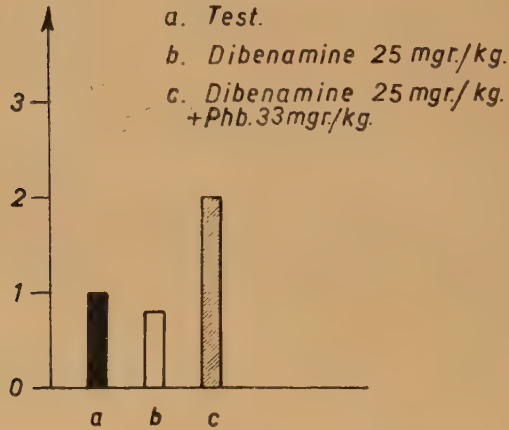
La D. prolonge considérablement le coma post-épileptique ; le phénobarbital agit en sens inverse.

4) Influence de la D. sur la durée du test pentothalique

La figure 4 montre que le coefficient de la réduction du sommeil pentothalique tombe de 1 à 0,8 sous l'influence d'une prise orale de 25 mgr./kg. de D. 4 heures avant l'injection de Pentothal. Lorsque l'on administre, en même temps que la D., du phénobarbital (33 mgr./kg.), le coefficient monte à 2.

Fig. 4

SOMMEIL



Penthotal 10 mgr./kg. i. v.
Effet de 25 mgr./kg. de Dibénamine avec ou sans
l'adjonction de 33 mgr./kg. de phénobarbital per
os, sur le test au Pentothal chez le lapin
(moyenne de cinq expériences)

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les quatre séries d'expériences montrent que *la D. a un effet excitant cérébral et que l'antidote de cette exaltation nerveuse en est le phénobarbital.*

Nous pouvons donc confirmer la justesse de l'observation clinique qui prescrit la malonylurée comme médication complémentaire capable de s'opposer aux troubles nerveux que le malade manifeste au cours de son traitement adrénolytique. Quant à la question *de savoir si cette excitation nerveuse est la conséquence du blocage sympathique*, ce qui, de prime abord, paraît paradoxal, nous avons cherché à la résoudre par des expériences complémentaires.

Nous avons refait les mêmes séries expérimentales en substituant à la D. la *Régitine*, autre adrénolytique puissant. Les résultats furent semblables. Or la *Régitine* est un 2-(N-p-tolyl-N-m-hydroxy-phényl-aminométhyl)-imidazoline, donc une amine, et c'est bien ce facteur, nous semble-t-il, qui nous explique l'effet d'exaltation nerveuse. En substituant une autre amine, l'*Amphétamine*, sympathicomimétique à la D. nous avons retrouvé cette même action au cours de certains tests, auxquels nous avons soumis la D. Enfin, pour en avoir le cœur net, nous avons injecté de la Noradrénaline par voie intra-veineuse avant les épreuves convulsivantes et le résultat obtenu dévie dans le même sens que celui que nous observons avec la D. De l'ensemble de ces recoupements nous devons bien conclure que *l'effet d'excitation nerveuse propre à la D. n'a aucune relation avec le blocage du sympathique et que cet état d'hypersensibilité nerveuse dépend de la constitution aminée du produit.*

Résumé

La D. exerce un effet d'exaltation nerveuse qui se traduit par une augmentation réactionnelle du cobaye, à la Coramine et à l'électrochoc, et du lapin, au choc cardiazolique et par une diminution d'effet au test au Pentothal. Le phénobarbital en est l'antidote.

Bibliographie

1. *Acheson G.H., Farah A., French G.N.* — Some effects of D. on the mammalian heart. - *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, 97, 455.
2. *Alvarez W.-C.* — D., a new drug to block sympathetic effects - *Gastroenterology*, 1949, 12, 151.
3. *Axelrod J., Aronow L., Brodie B.B.* — The physiological disposition and bio-transformation of D. and a method for its estimation in biological tissues. - *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, 106, 166.
4. *Bacq Z.-M., Cheymol J., Dallemagne M.-J., Hazard R., La Barre J., Reuse J.-J., Welsch M.* — Pharmacodynamie biochimique. - Masson 1955.
5. *Barnett A.-J.* — Observation upon the effects of D. in man, with special reference to its adrenolytic and noradrenolytic action. - *M. J. Australia*, 1951, 38, 939.
6. *Bick H.-D., Renner W.* — EKG-Befunde unter D. - *Z. Kreislaufforsch.*, 1953, 42, 62.
7. *Birkmayer W.* — Amphotrope Wirkung der D. - *Acta neurovegetativa*, 1951, 3, 217.
8. *Brandfonbrenner M., Geller H.-M.* — Effect of D. on renal blood flow in haemorrhagic shock. - *Am. J. Physiol.* 1952, 171, 482.
9. *van Cauwenberge H.* — Réaction de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien à la D., à l'adrénaline et au salicilate de soude. - *Annales d'endocrinologie*, 1952, 13, 390.
10. *de v. Cotten M., Walton R.-P.* — D. blockade as a method of distinguishing between inotropic actions of epinephrine and digitalis. - *Proc. Soc. Exper. biol. & Med.*, 1951, 78, 810.
11. *Denecke H.-S.* — Über den Einfluss der D. auf Ohrgeräusche. - *Arch. Ohr. usw. Heilk.*, 1948, 155, 335.
12. *Edlung T., Juhlhin L.* — The effects of D. on the decreased dermal spread caused by intraarticular burns, corticotropine, posterior pituitary extract, adrenaline and noradrenaline. - *Acta pharm. tox. Kbh.*, 1954, 10, 390.
13. *Favaz G.* — The mechanism by which D. protects animals against cardiac arrhythmias induced by sympathicomimetic amines in presence of cyclopropane or chloroform. - *Brit. J. Pharmacol.* 1951, 6, 492.
14. *Frommel Ed., Beck J.-T.* — Etude comparative de la marge thérapeutique entre les doses convulsivantes et mortelles de la coramine, du cycliton, du cardiazol, de la strychnine, de la picrotoxine et de la caféine. - *Schweiz. med. Wschr.*, 1948, 78, 1176.
15. *Frommel Ed., Vincent D., Radouco-Thomas C. et coll.* — Les ganglioplégiques en préanesthésie. - IV. Cong. intern. di Terapia, Roma 1954.
16. *Grimson K.-S., Hendrix J.-P., Readson H.-J.* — Newer adrenolytic, sympatholytic and ganglionic blocking drugs. - *J. A. M. A.*, 1949, 139, 154.
17. *Goodmann L., Gilman A.* — The pharmacological basis of therapeutics. - The Mac Millan Co., New York, 1955.
18. *Gold Ph.* — L'action anticonvulsivante du phénobarbital et d'une association complexe à base d'extraits totaux de *Datura* et de *Scopolia*. - *Schweiz. med. Wschr.*, 1950, 80, 572.

19. Hauss W.-H., Kreuziger H., Asteroth H. — Über die Wirkung von D.-Hydrochlorid bei Hypertoniker. - Dtsch. med. Wschr., 1949, 74, 1470.
 20. Harwey S.-C., Nickerson M. — A note of the aqueous solubilities of D. and Dibenzylin-chloride. - J. Am. Pharm. Ass. Sc. Ed., 1955, 44, 126.
 21. Linder F. — Klinische Erfahrungen mit D. bei peripheren Durchblutungsstörungen und Schmerzen. - Dtsch. Arch. Klin. Med., 1949, 195, 184.
 22. Kohn H.-J. — Changes in composition of blood-plasma of the rat during acute radiation syndrome, and their partial mitigation by D. and Cortin. - Am. J. Physiol., 1951, 165, 27.
 23. Mazzella H., Navarro A. Jr. — Farmacologia y ensayo clinico de la droga adreno y simpaticolitica, D. - Arch. urug. med., 1949, 35, 155.
 24. Nickerson M., Goodman L.-S. — Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent : NN-dibenzyl- β -chloroethylamine (D.). - J. Pharmacol., 1947, 89, 167.
 25. Nickerson M., Nomaguchi M.-G. — Mechanism of D.-protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias. - J. Pharmacol., 1949, 95, 1.
 26. Radouco-Thomas C., Frommel Ed. et coll. — Etude physiopathologique de l'action du pentaméthylènetétrazol (Cardiazol). - Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 92, 13.
 27. Radouco-Thomas C., Frommel Ed. et coll. — La physiologie de l'épilepsie électrique expérimentale. - Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 92, 129.
 28. Rockwell F.-W. — D. therapy in certain psychopathologic syndromes. - Psychosom. Med., 1948, 10, 230.
 29. Sawyer C.-H., Markee J.-E., Hollinhead W.-H. — Inhibition of ovulation in the rabbit by the adrenergic-blocking agent D. - Endocrinology, 1947, 41, 395.
 30. Sawyer C.-H., Markee J.-E., Ewrett S.-W. — The mechanism by which D. blocking pituitary activation in the rabbit and rat. - Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1952, 71, 670.
 31. Schayer R.-W., Kennedy J., Smiley R.-L. — Effect of D. on the metabolism of radioactive epinephrine. - J. biol. chem., 1953, 202, 39.
 32. Spühler O. — D., ein neues Sympathicolyticum. - Helv. med. Acta, 1948, 15, 519.
 33. Spühler O., Walther H., Brunner W. — Zur Diagnose, Klinik und operativen Behandlung des Phäochromocytoms. - Schweiz. med. Wschr., 1949, 79, 357.
 34. Taubenhaus M., Jacobson M., Morton J.-V., Levine R. — Parallel inhibition of granulation tissues by cortisone hydrocortone, D., and Banthine. - Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1953, 84, 446.
 35. Walther-Büel H. — Die D.-Psychose. - Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, 1949, 118, 129.
 36. Waters L.-L., de Suto-Nagy G.-J. — Lesion of coronary arteries and great vessels of the dog, following injection of adrenaline. Their prevention by D. - Science, 1950, 111, 634.
 37. Widmann H., Ludwig R. — Die Einwirkung hochdosierter Röntgenbestrahlung auf das weisse Blutbild narcotisierten und mit D. vorbehandelten Mäusen. - Strahlentherapie, 1952, 89, 243.
-

